

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 819 720

⑫ N° d'enregistrement national :

01 00833

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 31/216, A 61 K 9/20

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 22.01.01.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 26.07.02 Bulletin 02/30.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRES FOURNIER SA
Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : BLOUQUIN PASCALE et REGINAULT
PHILIPPE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

⑤④ NOUVEAUX COMPRIMES DE FENOFIBRATE.

⑤⑦ La présente invention a pour objet une nouvelle for-
mulation galénique du fénofibrate administrable par voie
orale ainsi que son procédé de préparation.

Selon l'invention, il s'agit d'un comprimé obtenu par
compression d'un mélange comprenant:

a) un granulat obtenu à partir d'un mélange de poudres
comportant:

1) du fénofibrate comicronisé avec 1 à 5% d'un agent
tensioactif solide

2) au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la
cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides
en C₁₂;

ledit granulat étant obtenu par granulation du mélange à
l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone

b) de la polyvinylpyrrolidone réticulée

c) éventuellement des agents d'écoulement ou de lubri-
fication, la quantité de fénofibrate étant supérieure à 50 %
en poids, exprimée par rapport au poids du comprimé.

Application: traitement des hypercholestérolémies et
des hypertriglycéridémies

FR 2 819 720 - A1



La présente invention concerne une nouvelle formulation galénique du fénofibrate administrable par voie orale, son procédé d'obtention ainsi que les médicaments fabriqués à partir de ces formulations.

5 Le fénofibrate (DCI) de la famille des fibrates est un principe actif de médicament connu depuis de nombreuses années en raison de son efficacité pour diminuer les taux de triglycérides et de cholestérol dans le sang. De ce fait, le fénofibrate est largement prescrit dans de nombreux pays quand il est nécessaire de diminuer le risque athérogène.

10 On sait également que, pour obtenir un effet hypocholestérolémiant satisfaisant, il est souhaitable de maintenir un taux circulant d'acide fénofibrique (qui est le métabolite actif du fénofibrate) de l'ordre de 6 à 10 mg/l. Un tel taux est notamment obtenu avec une dose unitaire de fénofibrate de 300 mg en gélule (cf. Drugs 40 (2) p 260-290 (1990)).

15 On sait aussi qu'il existe des variations importantes des taux circulants en fonction des pathologies observées chez les patients. D'une façon générale pour tous les médicaments, il est préférable de maintenir un taux circulant du métabolite actif nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique recherché tout en faisant absorber au patient une quantité minimale de principe actif. C'est pourquoi,
20 on recherche des formulations présentant la plus haute biodisponibilité possible afin d'optimiser la posologie et de limiter d'éventuels effets secondaires du principe actif.

Compte tenu de ces éléments, on comprend que la formulation galénique d'un principe actif absorbé par voie orale présente une grande importance pour
25 obtenir l'effet thérapeutique dans des conditions optimales.

Le fénofibrate a été commercialisé à l'origine sous forme de gélules dosées à 100 mg de principe actif, avec une posologie de 3 gélules par jour, puis sous forme de gélules dosées à 300 mg de principe actif, prescrites à raison d'une gélule par jour. Les études mentionnées précédemment font état, après
30 administration d'une gélule dosée à 300 mg à des volontaires sains, de taux circulant d'acide fénofibrique maximum d'environ 6 à 9 mg/l et d'une aire sous courbe de 145 à 170 mg/l.h.

Une autre formulation divulguée dans le document EP 330 532, et commercialisée en France sous la marque LIPANTHYL[®] 200M, résulte d'un procédé consistant à comicroniser le fénofibrate avec un composé tensioactif solide de façon à obtenir un mélange intime et finement divisé des deux produits.

5 Ce type de formulation permet de réduire la posologie à 200 mg/jour en une seule prise pour obtenir des concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique très proches de celles obtenues avec une prise de 300 mg de fénofibrate non comicronisé (Journal International de Médecine (1991) n° 206 p 48-50). Cette formulation présente une biodisponibilité améliorée de l'ordre de 30 %, par

10 rapport à la formulation d'origine.

Un autre type de formulation a été proposé dans le document FR 2 494 112. Il s'agit ici de microgranules dans lesquelles un noyau neutre, constitué de saccharose et d'amidon, est enrobé de fénofibrate micronisé puis recouvert d'une couche de protection microporeuse. La posologie préconisée,

15 dans ce cas, est de 250 mg/jour, ce qui correspond à une biodisponibilité intermédiaire par rapport aux formulations précédentes.

On connaît également, par le document EP 757 911 un procédé de préparation d'une formulation de fénofibrate consistant à réaliser une solution du principe actif dans l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol et à conditionner

20 cette solution dans des capsules molles. Selon les résultats mentionnés dans ce document, l'administration de 100 mg/jour de fénofibrate permet d'obtenir les concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique requises pour assurer l'efficacité du médicament. Il se pose toutefois le problème résultant de l'administration en

25 quantités relativement importantes du solvant par voie orale. En effet, selon les formulations décrites, la prise de 100 mg de fénofibrate correspond à la prise simultanée de 1500 mg d'un éther du diéthylèneglycol. Or, le fénofibrate étant un hypolipémiant, le médicament est destiné à être prescrit sur des périodes prolongées, à raison, par exemple, de 100 mg/jour si la biodisponibilité de cette

30 formulation a été doublée par rapport à celle de la composition décrite dans le document EP 330 532. De ce fait, l'utilisation de cette formulation reviendrait à faire absorber quotidiennement et régulièrement 1,5 g d'un éther du diéthylèneglycol dont les effets biologiques ne sont pas totalement neutres

(cf. Food Cosmet. Toxicol. (1968) 6 (6) p689-705 ; Arzneim. Forsch (1978) 28(9) p 1571-1579 ; Occup. Hyg. (1996), 2 (1-6, Proceedings of the Int. Symposium on Health Hazards of glycol Ethers, 1994), 131-151).

Le document WO 00/57918 propose également une formulation de
5 fénofibrate en solution sous la forme d'un préconcentré destiné à former une émulsion en présence d'une phase aqueuse, et par conséquent dans l'estomac du patient après administration. Ce type de formulation nécessite cependant l'utilisation de capsules étanches et résistantes à la matière huileuse.

Le document WO 00/30615 propose aussi une formulation liquide de
10 fénofibrate constituée de particules micronisées de fénofibrate maintenues en suspension dans un liquide en présence de tensioactifs.

On connaît également, selon 5^{ème} Congrès Intern. Technol. Pharm. Vol. 3 (1989) p 190-199, une formulation se présentant sous la forme d'une solution de fénofibrate dans le diméthylisobutylalcohol en mélange avec un agent dispersant. Selon
15 les essais mentionnés, on obtient essentiellement une biodisponibilité qui est beaucoup moins dépendante de la présence d'aliments dans le milieu gastrique, ce qui constitue déjà un progrès par rapport à la forme classique en gélules pour lesquelles la biodisponibilité serait variable de 26 % à jeun à 89 % après repas.

Une formulation proche de la précédente est proposée dans le document
20 EP 904 781, qui préconise de préparer un co-fondu de fénofibrate et d'un dispersant solide tel que la croscarmellose ou la polyvinylpyrrolidone.

Selon le document CA 2253 769, le fénofibrate est formulé sous forme d'un co-précipité avec un excipient soluble dans l'eau, tel que notamment l'hydroxypropylméthylcellulose. Le procédé de fabrication d'un tel co-précipité
25 nécessite toutefois l'utilisation de solvants organiques qui doivent être parfaitement éliminés dans le produit fini et qui posent également des problèmes de sécurité pendant le séchage par atomisation. Une formulation proche de celle-ci est décrite dans le document EP 761208.

On connaît également, par le document CA 2270 306 des gélules ou des
30 comprimés contenant du fénofibrate co-micronisé avec du lactose, qui présentent une biodisponibilité améliorée du principe actif par comparaison avec une

formulation dans laquelle le fénofibrate serait micronisé seul, puis mélangé avec du lactose.

On a également décrit d'autres formes sèches en gélules de fénofibrate comme par exemple dans le document EP 793 958 qui propose de mélanger le fénofibrate avec de la PVP (polyvinylpyrrolidone), de la PVP réticulée et éventuellement d'autres excipients, de granuler le mélange ainsi obtenu avec une solution d'un agent tensioactif, puis de sécher le granulé que l'on met en gélules ; ou encore dans le document FR 2783 421 qui, selon un procédé très proche du précédent, préconise de microniser le fénofibrate, de le granuler en présence d'un milieu liquide comprenant un agent tensioactif, de l'eau et un alcool hydromiscible puis de sécher le granulat ainsi obtenu, lequel peut être ensuite mélangé à d'autres excipients puis mis en gélules.

On connaît aussi par le document FR 2 758 459 une composition sous forme de granulés ou de comprimés dans lesquels le fénofibrate, sous forme micronisée, est associé à un polymère hydrophile (notamment la polyvinylpyrrolidone) et éventuellement à un tensioactif. Les résultats obtenus avec un granulé conforme à cette formulation contenant un tensioactif, montrent une dissolution plus rapide du fénofibrate dans des tests de laboratoire. Une étude pharmacocinétique comparative montre également une biodisponibilité améliorée, notamment en considérant les paramètres de la concentration plasmatique en acide fénofibrique et de l'aire sous courbe.

Cette dernière formulation peut être présentée sous forme de comprimés. Cependant, cette formulation conduit obligatoirement à des comprimés d'environ 750 mg pour un dosage de 160 mg de fénofibrate.

On sait que la forme comprimé présente l'avantage, d'une part d'être plus petite, à poids égal, qu'une gélule et d'autre part de permettre des cadences de production industrielle supérieures à celles de la forme capsule molle ou gélule. De plus, la forme comprimé évite l'utilisation de matières premières d'origine animale telle que la gélatine qui est le constituant essentiel des gélules.

Dans ces conditions, la présente invention a pour but de résoudre le problème technique consistant en la fourniture d'une nouvelle formulation du fénofibrate qui permette de réaliser des comprimés de dimension réduite, plus

faciles à administrer. On a plus particulièrement cherché une formulation contenant une quantité réduite d'excipients, tout en conservant une aptitude à former des comprimés réalisables à l'échelle industrielle et présentant de bonnes caractéristiques de résistance à l'écrasement et de friabilité.

5 Il a ainsi été découvert qu'il était possible d'atteindre cet objectif et, contrairement à l'enseignement de l'art antérieur, d'obtenir des comprimés renfermant plus de 50 % en poids de principe actif et présentant une biodisponibilité équivalente à celle des gélules commerciales contenant un comicronisat de fénofibrate et d'un tensioactif solide.

10 Ainsi, selon un premier aspect, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé administrable par voie orale susceptible d'être obtenu par compression d'un mélange comprenant :

a) un granulat obtenu à partir d'un mélange de poudres comprenant :

1) du fénofibrate comicronisé avec 1 à 5 % d'un agent tensioactif solide

15 2) au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides en C₁₂ ;

ledit granulat étant obtenu par granulation du mélange à l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone

b) de la polyvinylpyrrolidone réticulée

20 c) éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification,

la quantité de fénofibrate étant supérieure à 50 % en poids, exprimée par rapport au poids du comprimé.

Une telle formulation permet de résoudre le problème technique précité de façon particulièrement avantageuse car elle conduit à des comprimés réalisables
25 industriellement, présentant d'excellentes caractéristiques de résistance à l'écrasement et de friabilité et ayant une taille suffisamment petite pour être acceptée par les patients, ce qui est important pour un traitement hypocholestérolémique qui est de longue durée. Par ailleurs, les comprimés obtenus montrent d'une façon inattendue une biodisponibilité équivalente à celle
30 des gélules contenant le principe actif sous forme comicronisée avec l'agent tensio-actif.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, le comprimé contient entre 50 et 250 mg de fénofibrate.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, l'agent tensio-actif solide précité est le laurylsulfate de sodium.

5 Selon une autre caractéristique particulière, l'un des excipients est l'amidon pré-gélatinisé.

Selon encore une autre caractéristique particulière, l'un des excipients est la cellulose microcristalline.

10 Selon une autre forme de réalisation actuellement préférée de l'invention, le comprimé obtenu est ensuite enrobé par une pellicule d'un vernis de protection contre l'humidité, de préférence à base de polymère hydrodispersible.

Selon un deuxième aspect, l'invention a pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique de fénofibrate sous forme d'un comprimé administrable par voie orale, essentiellement caractérisé en ce qu'il
15 comprend :

- la comicronisation d'une quantité efficace de fénofibrate et d'un agent tensio-actif solide, lequel est utilisé en une quantité comprise entre 1 et 5 % en poids rapportée au poids du fénofibrate ;

- le mélange sous forme de poudres, du produit ainsi obtenu avec au moins un
20 excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides en C_{12} ;

- la granulation du mélange de poudres ainsi obtenu à l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone ;

- le mélange du granulat ainsi obtenu avec de la polyvinylpyrrolidone réticulée
25 et éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification ;
étant précisé que la quantité de fénofibrate est supérieure à 50 % en poids, exprimée par rapport au poids du comprimé ;

- la compression du mélange ainsi réalisé ; et

- éventuellement, le pelliculage du comprimé ainsi obtenu par un vernis
30 protecteur, de préférence à base de polymère hydrodispersible.

Description détaillée

Selon l'invention, on propose donc une nouvelle forme galénique du fénofibrate, administrable par voie orale, sous forme d'un comprimé, telle que définie précédemment, laquelle est obtenue par compression d'une formulation
5 nouvelle.

Cette formulation constituée du granulat précité en mélange avec de la polyvinylpyrrolidone réticulée, présente une bonne aptitude à la compression et permet d'obtenir de façon particulièrement originale des comprimés de taille réduite contenant plus de 50 % en poids de principe actif. Ainsi, il est possible
10 selon l'invention de réaliser un comprimé présentant un poids unitaire inférieur à 400 mg pour une posologie de 200 mg de fénofibrate en une seule administration.

Selon l'invention, le fénofibrate est tout d'abord comicronisé avec un agent tensioactif solide de façon à obtenir une poudre dont la granulométrie moyenne est de préférence inférieure à 30 μm et de préférence encore inférieure à 10 μm .
15 Plus précisément, le fénofibrate cristallisé et l'agent tensioactif solide en poudre sont mélangés puis le mélange est broyé dans un microniseur, par exemple selon la technologie décrite dans le document EP 330 532 en permettant ainsi d'obtenir un mélange intime des deux constituants et d'améliorer sensiblement la biodisponibilité du fénofibrate. La micronisation du mélange fénofibrate-agent
20 tensioactif est effectuée avantageusement dans un microniseur à jet d'air, qui permet d'obtenir une poudre dont la taille moyenne des particules est de l'ordre de 5 à 10 μm sans échauffement des produits. La quantité de tensioactif solide est de l'ordre de 1 à 5 % de la quantité de fénofibrate, et préférentiellement de l'ordre de 3 à 4 %. De façon pratique, on choisit un agent tensioactif solide, ionique ou non
25 ionique. Parmi les agents tensioactifs susceptibles d'être utilisés, on préfère le laurylsulfate de sodium.

Le fénofibrate et l'agent tensioactif comicronisés sont ensuite mélangés avec au moins un excipient pulvérulent, et le mélange est granulé de préférence à l'aide d'une solution de polyvinylpyrrolidone dans l'eau. Parmi les excipients
30 pulvérulents susceptibles d'être utilisés dans le cadre de l'invention, on préfère l'amidon et/ou la cellulose ou leurs dérivés, comme la carboxyméthylcellulose, à

l'exception des disaccharides en C₁₂. L'amidon prégélatinisé qui est un bon agent de désintégration et la cellulose microcristalline qui permet d'obtenir une bonne cohésion et de réduire les risques de clivage du comprimé sont particulièrement préférés.

5 A l'inverse de l'enseignement de l'art antérieur le plus proche, le comprimé selon l'invention ne contient pas de disaccharides en C₁₂, en particulier de lactose qui est souvent présent dans les formulations connues de comprimés. Il a été découvert, de façon inattendue que, dans le cas d'un comprimé à base de fénofibrate, le remplacement du lactose par des excipients pulvérulents
10 convenablement choisis permettait d'améliorer la biodisponibilité du principe actif tout en diminuant sensiblement la quantité des excipients nécessaires et d'obtenir ainsi, de façon tout à fait avantageuse un comprimé plus petit.

D'une façon préférée, ces excipients sont ajoutés en une quantité correspondant à environ 30 à 70 %, et préférentiellement 45 à 55 %, du poids de
15 fénofibrate, chacun des excipients, considérés indépendamment, étant présent en une quantité comprise entre 5 et 40 %, préférentiellement entre 10 et 35 % en poids rapporté au poids de fénofibrate.

Le mélange pulvérulent constitué par le fénofibrate comicronisé et les excipients précités est granulé par exemple dans un mélangeur à pales ou tout
20 autre appareil permettant d'obtenir un granulé, au moyen d'une solution liante avantageusement constituée de polyvinylpyrrolidone dans l'eau. Pour cette granulation, on utilise de préférence une polyvinylpyrrolidone de poids moléculaire moyen compris entre 25000 et 100000. Le granulat obtenu est ensuite calibré par passage au travers d'une grille dont l'ouverture de maille est
25 avantageusement de 1 à 2,5 mm, puis séché, de préférence dans un séchoir granulateur à lit fluidisé.

Le granulé sec ainsi obtenu peut être ensuite mélangé à une phase externe solide constituée d'agents de formulation tels que des agents lubrifiants, des agents d'écoulement, des liants ou des agents de désintégration. Parmi ces agents,
30 on préfère la polyvinylpyrrolidone réticulée qui accélère la désintégration du comprimé en milieu aqueux et/ou le stéarate de magnésium qui permet la lubrification du mélange.

Les excipients constituant la phase externe du granulat sont généralement présents en une quantité correspondant à environ 5 à 25 % et préférentiellement de 8 à 15 % du poids de fénofibrate.

Selon un mode de réalisation préférée de l'invention, la phase externe
5 comprend de la polyvinylpyrrolidone réticulée en tant qu'agent de désintégration, avantageusement en une quantité en poids de 6 à 18 % et préférentiellement 10 à 14 %, rapportée au poids de fénofibrate.

D'une façon générale, la polyvinylpyrrolidone réticulée, encore dénommée
10 crospovidone, présente un réseau polymérique branché avec les masses molécules supérieures à 1 000 000.

Le mélange du granulat et de ces excipients est avantageusement homogénéisé par exemple dans un mélangeur à pales à axe horizontal ou vertical. Le mélange ainsi obtenu est ensuite transformé en comprimés calibrés pour
15 contenir unitairement 50 à 250 mg de fénofibrate, chaque comprimé pesant ainsi entre environ 100 et 500 mg. L'opération de compression est conduite à l'aide d'une machine alternative ou, préférentiellement, rotative équipée de poinçons dont le diamètre est de l'ordre de 5 à 12 mm, préférentiellement 8 à 10 mm, de façon à obtenir des comprimés de petite taille.

Les comprimés ainsi obtenus peuvent être utilisés directement en
20 thérapeutique, mais, compte tenu du caractère hydrophile de certains excipients, il est préférable, dans le but d'assurer une meilleure conservation du médicament, d'enrober les comprimés à l'aide d'un vernis protecteur de préférence à base de polymères hydrodispersibles. Néanmoins ce pelliculage n'est pas indispensable, la bonne conservation du comprimé pouvant être assurée par d'autres moyens
25 comme par exemple par un conditionnement limitant les échanges de vapeur d'eau avec l'extérieur. Le pelliculage peut être réalisé de façon classique, selon des procédés connus de l'homme de l'art, par exemple par pulvérisation d'une solution de polymère filmogène sur les comprimés placés dans une turbine. Ce pelliculage permet également, le cas échéant, de colorer les comprimés par ajout
30 d'un pigment coloré à la solution de polymère de pelliculage.

L'exemple de préparation suivant, ainsi que les résultats d'études cliniques obtenus permettront de mieux apprécier l'objet de l'invention.

Exemple 1

a) Préparation du comicronisat de fénofibrate :

On mélange 6,8 kg de fénofibrate cristallisé et 238 g de laurylsulfate de sodium dans un mélangeur à palettes à axe horizontal pendant 6 mn, puis ce
5 mélange homogène est broyé finement dans un microniseur à jet d'air de façon à obtenir un co-micronisat dont la taille moyenne des particules est de l'ordre de 5 à 10 μm .

b) Préparation du granulat de phase interne

On charge 7,038 kg du comicronisat obtenu selon la préparation ci-dessus,
10 2,312 kg d'amidon pré-gélatinisé (référence LYCATAB[®] PGS commercialisé par la société ROQUETTE) et 1,190 kg de cellulose microcristalline (référence AVICEL[®] PH 102 de la société FMC Corp.) dans un mélangeur à palettes à axe horizontal (LÖDIGE) et on mélange ces poudres pendant 3 minutes. Le mélange est ensuite granulé dans le mélangeur par pulvérisation
15 d'une solution de polyvinylpyrrolidone obtenu à partir de 357 g de PVP (référence Kollidon K30 commercialisé par la société BASF) et 3,625 l d'eau purifiée. Le granulé ainsi obtenu est calibré par passage sur un granulateur oscillant (ERWEKA) équipé d'une grille dont l'ouverture de maille est 2,5 mm. Le granulé ainsi tamisé est ensuite transféré dans un sécheur à lit fluidisé
20 et séché par passage d'air à 50-60 °C.

c) préparation du mélange à comprimer

On mélange 10,897 kg du granulé obtenu selon le procédé ci-dessus, 833 g de polyvinylpyrrolidone réticulée (référence POLYPLASDONE[®] XL 10 commercialisé par la société GAF) et 170 g de stéarate de magnésium dans un
25 mélangeur à palettes à axe horizontal (LÖDIGE), pendant 6 à 10 minutes. On obtient ainsi le granulé mélangé à la phase externe, prêt pour la compression.

d) préparation des comprimés

Le mélange obtenu ci-dessus est comprimé dans une machine rotative équipée sur 6 postes de poinçons 10R10. Le réglage est effectué de façon à obtenir des
30 comprimés dont la masse unitaire est de 350 mg, ce qui correspond à un dosage de 200 mg de fénofibrate par comprimé. Les comprimés obtenus présentent une dureté d'environ 89N.

e) pelliculage

Les comprimés obtenus selon l'opération ci-dessus sont placés dans une turbine en acier inoxydable (ERWEKA) équipée d'un pistolet de pulvérisation, d'une ventilation soufflante à air chaud et d'une aspiration. La rotation de la turbine est réglée sur 16 tours/mn et on pulvérise une solution de 75 g de polymère filmogène (référence OPADRY OYS® commercialisé par la société COLORCON) dans 1,425 kg d'éthanol à 80 %. La pulvérisation dure environ 2 heures. Les comprimés pelliculés obtenus sont ensuite refroidis et conditionnés. Chaque comprimé présente un diamètre de 10 mm et un poids d'environ 360 mg, pour un dosage de 200 mg de fénofibrate.

Exemple comparatif

A titre de comparaison, on a aussi préparé un lot de comprimés de fénofibrate en suivant un protocole classique pour l'homme du métier, dans lequel les excipients constituant la phase interne de la préparation 1b ci-dessous ont été remplacés par 2,550 kg de lactose, 952 g de carboxyméthylamidon sodique et 595 g de cellulose microcristalline, les excipients de la phase externe de la préparation 1c précédente ont été 238 g de PVP XL10 et 170 g de stéarate de magnésium et la compression et le pelliculage ont été réalisés de façon analogue à la fabrication précédente, avec un dosage de 200 mg de fénofibrate pour un comprimé de 360 mg pelliculé. Les comprimés obtenus présentent une dureté d'environ 72 à 75 N.

Etude pharmacocinétique

Les comprimés selon l'exemple 1 de l'invention, ainsi que les comprimés obtenus selon l'exemple comparatif ont été évalués d'un point de vue pharmacocinétique au cours d'études cliniques sur homme sain.

La première étude a été conduite sur 6 sujets afin de comparer les gélules LIPANTHYL® 200M (formulation commercialisée en France) et les comprimés obtenus selon l'exemple comparatif. Le traitement a été administré, par voie orale, 30 mn après le petit déjeuner et l'efficacité du traitement a été évaluée par dosage du taux d'acide fénofibrique dans le sérum en fonction du temps. Ces mesures ont permis de calculer l'aire sous courbe (AUC 0-∞), la concentration maximale atteinte (Cmax), le temps correspondant à cette concentration maximale (Tmax)

ainsi que la demi-vie du produit ($T_{1/2}$). Les résultats obtenus sont notés dans le tableau suivant :

Tableau I

	AUC _{0-infini} ($\mu\text{g}/\text{ml.h}$)	C max ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax (heure)	T $\frac{1}{2}$ (heure)
Comprimé comparatif	102.7	5.36	4.2	20.3
LIPANTHYL 200M	137.2	8.50	4.7	18.7
IC 90% log 1/2	0.63 - 0.88	0.53 - 0.74	-	-
Conclusion	Non bioéquivalent	Non bioéquivalent	-	-

5 IC est l'intervalle de confiance.

Cette première étude montre que le comprimé selon l'exemple comparatif, bien que comprenant la même quantité de fénofibrate n'est pas bioéquivalent à la gélule LIPANTHYL[®] 200M et présente une biodisponibilité inférieure.

10 La seconde étude, conduite dans des conditions analogues à l'étude précédente sur 9 sujets, a permis de comparer le comprimé de l'exemple 1 selon l'invention et la gélule de LIPANTHYL[®] 200 M. Les résultats sont reportés dans le tableau II suivant :

Tableau II

	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}/\text{ml.h}$)	C max ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax (heure)	T $\frac{1}{2}$ (heure)
LIPANTHYL [®] 200M	113.8	6.97	3.9	19.90
Comprimé Exemple 1	115.1	6.86	4.5	18.4
IC 90% 2/1	0.95 - 1.08	ANOVA NS		
Conclusion	1 et 2 bioéquivalents		-	-

15 t : temps du dernier point quantifiable

Ces résultats montrent des valeurs très proches pour les 2 formes galéniques, qui sont significatives d'une bioéquivalence de ces deux formules contenant chacune 200 mg de fénofibrate.

20 Les comprimés selon l'invention permettent donc d'obtenir une efficacité de traitement équivalente à celle des gélules LIPANTHYL[®] 200M avec les

avantages de supprimer la présence de la gélatine de la gélule, de proposer une unité de prise plus compacte et plus facile à avaler et enfin de permettre une cadence de production supérieure à celle des gélules.

Ces comprimés sont utilisables de façon analogue aux gélules de
5 LIPANTHYL® 200 M pour traiter les hypercholestérolémies et les
hypertriglycéridémies.

REVENDEICATIONS

1. Comprimé de fénofibrate caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression d'un mélange comprenant :
 - 5 a) un granulat obtenu à partir d'un mélange de poudres comprenant :
 - 1) du fénofibrate comicronisé avec 1 à 5% d'un agent tensioactif solide
 - 2) au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides en
 - 10 C₁₂ ;ledit granulat étant obtenu par granulation du mélange à l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone
 - b) de la polyvinylpyrrolidone réticulée
 - c) éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification,
- 15 la quantité de fénofibrate étant supérieure à 50 % en poids, exprimée par rapport au du poids du comprimé.
2. Comprimé de fénofibrate selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il contient entre 50 et 250 mg de fénofibrate.
3. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé
- 20 en ce que l'agent tensioactif solide est le lauryl sulfate de sodium.
4. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'un des excipients est l'amidon prégélatinisé, qui est présent en une quantité en poids de 15 à 40 % du poids du fénofibrate.
5. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé
- 25 en ce que l'un des excipients est la cellulose microcristalline, qui est présent en une quantité en poids de 5 à 30 % du poids du fénofibrate.
6. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la polyvinylpyrrolidone présente un poids moléculaire moyen de l'ordre de 25000 à 100000.
- 30 7. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la polyvinylpyrrolidone réticulée est présente en une quantité en poids de 6 à 18 % du poids du fénofibrate.

8. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il présente un pelliculage d'un vernis protecteur de préférence de nature polymérique hydrodispersible.

9. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique de fénofibrate sous forme d'un comprimé administrable par voie orale, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la comicronisation d'une quantité efficace de fénofibrate et d'un agent tensio-actif solide, lequel est utilisé en une quantité comprise entre 1 et 5 % en poids rapportée au poids du fénofibrate ;

10 - le mélange sous forme de poudres, du produit ainsi obtenu avec au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides en C₁₂ ;

- la granulation du mélange de poudres ainsi obtenu à l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone ;

15 - le mélange du granulat ainsi obtenu avec de la polyvinylpyrrolidone réticulée et éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification ;
étant précisé que la quantité de fénofibrate est supérieure à 50 % en poids, exprimée par rapport au poids du comprimé ;

- la compression du mélange ainsi réalisé ; et

20 - éventuellement le pelliculage du comprimé ainsi obtenu par un vernis protecteur, de préférence à base de polymère hydrodispersible.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que la polyvinylpyrrolidone réticulée est utilisée en une quantité comprise entre 6 et 18 %, de préférence entre 10 et 14 % en poids, rapportée au poids du fénofibrate.

25 11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, caractérisé en ce que le(les) excipient(s) solide(s) précité(s) est(sont) utilisé(s) en une quantité comprise entre 5 et 40 %, de préférence entre 10 et 35 % en poids, rapportée au poids du fénofibrate.



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

2819720

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 598696
FR 0100833

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,X	WO 98 31361 A (LABORATOIRES FOURNIER) 23 juillet 1998 (1998-07-23) * revendications 1-5,7,8 * * page 6, ligne 21 - page 7, ligne 2 * * page 7, ligne 20 - ligne 35 * * page 8, ligne 16 - ligne 24 *	1-3,5, 7-11	A61K31/216 A61K9/20
D,A	EP 0 793 958 A (DURACHEMIE) 10 septembre 1997 (1997-09-10) * le document en entier *	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
27 septembre 2001		Ventura Amat, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>			
<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

2819720

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0100833 FA 598696**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 27-09-2001

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9831361	A	23-07-1998	FR	2758459 A1	24-07-1998
			AU	731964 B2	05-04-2001
			AU	5336798 A	07-08-1998
			BR	9806738 A	29-02-2000
			CA	2219475 A1	17-07-1998
			CZ	9902535 A3	17-11-1999
			EE	9900296 A	15-02-2000
			EP	0952829 A1	03-11-1999
			HU	0000808 A2	28-12-2000
			WO	9831361 A1	23-07-1998
			NO	993519 A	16-09-1999
			PL	334748 A1	13-03-2000
			SK	96299 A3	14-08-2000
			TR	9901660 T2	21-09-1999
			US	6074670 A	13-06-2000
			US	6277405 B1	21-08-2001
			ZA	9800324 A	12-08-1998
EP 793958	A	10-09-1997	DE	19608750 A1	11-09-1997
			EP	0793958 A2	10-09-1997